

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

VIRUSNE VAKCINE
VIRAL VACCINES

SEMINARSKI RAD

Davorka Burić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Silvija Černi

Zagreb, 2015.

SADRŽAJ

1. Uvod	3
2. Povijesni pregled.....	5
3. Vrste virusnih vakcina.....	9
3.1. Inaktivirani virusi.....	9
3.2. Oslabljani (atenuirani) virusi.....	10
3.3. Vakcine od proteinskih podjedinica.....	12
3.4. Žive rekombinantne vakcine.....	14
3.5. Virusima slične čestice.....	15
3.6. DNA vakcine.....	17
3.7. Sintetički polipeptidi.....	18
4. Ciljevi i problemi vakcinacijskih programa.....	19
5. Primjer uspješnog vakcinacijskog programa.....	22
6. Pokreti protivnika cijepljenja.....	24
7. Literatura.....	26
8. Sažetak.....	29
9. Summary.....	29

1. UVOD

Cijepljenje ili vakcinacija je postupak promišljene stimulacije imunološkog sustava u svrhu zaštite od bolesti (Presečki i sur. 2002). Cijepljenjem dolazi do nestanka ili rjeđih pojava infektivnih bolesti, poput velikih boginja i poliomijelitisa. Osim za virusne bolesti, postoje i vakcine protiv bakterijskih bolesti, te protiv onih uzrokovanih bakterijskim toksinima (<http://www.vaccines.gov>). Smatra se da su uz općeniti napredak medicine i bolji standard života, vakcine uvelike zaslužne za produljenje životnog vijeka čovjeka. Vakcinacija je omogućila iskorijenjivanje velikih boginja, jedne od najznačajnijih infektivnih bolesti kroz povijest, a smanjena je i podložnosti djece mnogim ranije uobičajenim bolestima te je stvoren „imunitet zajednice“ što je osnovni preduvjet za sprječavanje rasprostranjivanja virusa u populaciji (Flint i sur. 2009.).

Neprestana najezda patogena iz okoliša potiče imunosni odgovor organizma koji se sastoji od nespecifične i specifične reakcije. Specifična imunost može se steći aktivno ili pasivno, prirodnim putem, ali i umjetnim unosom nekog antigena, npr. virusne vakcine. Kao rezultat izloženosti antigenu organizam proizvodi specifična protutijela te memorijske stanice koje osiguravaju bržu i učinkovitiju obranu od budućih infekcija istim antigenom. Prirodna aktivna imunost podrazumijeva izloženost infektivnim patogenima koji uzrokuju blaži ili teži oblik bolesti. Umjetno stečena aktivna imunost je omogućena unosom antigena vakcinama. Drugi način na koji osoba može steći protutijela je direktnim unosom protutijela aktivno stvorenih u drugoj osobi ili životinji. Takva „posuđena“ imunost se naziva pasivnom imunosti. Aktivna imunizacija je znatno efikasnija i traje dulje od pasivne jer u cirkulaciji, uz protutijela, ostaju i specifični memorijski limfociti, za razliku od pasivne u kojoj zaštita traje koliko i vijek protutijela u cirkulaciji. Reinfekcijom, zahvaljujući memorijskim limfocitima, dolazi do puno snažnijeg imunosnog odgovora što je dokaz postojanja imunosne memorije koja se stvorila primarnom aktivnom imunizacijom (<http://www.biology-questions-and-answers.com>). Primjer postojanja imunosne memorije vidljiv je u slučaju prirodnog eksperimenta s epidemijom ospica na Farskim otocima. Prva epidemija je izbila 1781. godine, a nakon nje na otoku se ospice nisu pojavljivale narednih 65 godina. Stanovništvo koje je preživjelo prvu epidemiju postalo je imuno na sljedeću koja se pojavila 1846. godine (<http://www.virology.ws>).

Iz navedenih razloga, cijepljenje je obavezno u 194 zemlje i propisano kalendarom cijepljenja koji propisuje serije cijepljenja unutar nekog vremenskog okvira

(<http://apps.who.int>). Ovisno o vrsti virusne vakcine za maksimalnu učinkovitost često su potrebne višestruke doze. Tijekom prošla dva desetljeća, broj preporučenih vakcina na kalendaru se uvelike povećao zbog otkrića i razvoja novih vakcina. Neke vakcine se preporučaju samo u onim područjima gdje je bolest uobičajena, npr. vakcina za virus žute groznice putnicima koji putuju za Brazil ili neko drugo mjesto gdje se ta bolest pojavljuje ili pojavljivala. Osim obaveznih i preporučenih, postoje još i neobavezne vakcine za npr. gripu, vodene kozice, hepatitis A i neke druge bolesti.

Kalendar cijepljenja za 2015. godinu u Hrvatskoj vidljiv je na tablici 1. Obavezne vakcine koje osoba mora primiti tijekom svog života su protiv uzročnika sljedećih bakterijskih bolesti: tuberkuloze (BCG), difterije (Di), tetanusa (Te), hripavca (Per) i *Haemophilus influenzae* tip B (Hib). Obavezne vakcine protiv virusnih bolesti su: poliomijelitis (Polio IPV), ospice, zaušnjaci i rubeola (Mo-Pa-Ru) te hepatitis B (hepB). U razvijenim zemljama poput Sjedinjenih Američkih Država (SAD), Kanade, te Australije na popisu obaveznih vakcina nalaze se još i vakcine protiv humanog papiloma virusa (HPV) i vodenih kozica, dok se u Hrvatskoj one nalaze na popisu proizvoljnih vakcina (<http://www.cdc.gov>).

Tablica 1. Kalendar cijepljenja u Hrvatskoj za 2015. godinu (<http://www.pedijatrija.org>).

KALENDAR CIJEPLJENJA 2015.
tablični pregled

NAVRŠENA DOB CJEPIVO	MJESECI				GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠKOLE				GODINE
	0	2	4	6	1	5	I.	VI.	VIII.	19	60
BCG											
Hib						*					
Di-Te-Per											
Polio											
Di-Te											
Mo-Pa-Ru											
Hepatitis B ¹								3x			
ANA-TE											

¹ cijepi se i novorođenčad HBsAg pozitivnih majki odmah po rođenju uz primjenu imunoglobulina prema postekspozicijskoj shemi (NN 103/13)
* samo za djecu koja su propustila primiti drugu DTap revakcinaciju u dobi od 3 godine prema dosadašnjim Programima

2. POVIJESNI PREGLED

Iako se Edward Jenner smatra ocem moderne vakcinnacije, pretpostavlja se da su Kinezi još u 5. stoljeću, a Indijci u 7. primjenjivali neke oblike vakcinacije (Plotkin i sur. 2013.). Vakcinacijska praksa protiv virusa velikih boginja za ono vrijeme opisana je u knjizi „Zlatno ogledalo medicine“ („The Golden Mirror of Medicine“) iz 18. stoljeća. Budući da su velike boginje bile praktički bolest djetinjstva, nakon što su zdrava djeca bila izložena odjeći ili prahu dobivenom iz krasti zaražene djece, oboljevala bi od blažeg oblika velikih boginja, te kada bi preboljela takav oblik, ne bi više mogla oboljeti od velikih boginja. No, nažalost bilo je i onih koji nisu preživjeli ovakav postupak (Plotkin i sur. 2013.).

Početak suvremene vakcinacije obilježio je Edward Jenner koji je primijetio da žene koje su se mušnjom krava zarazile kravljim boginjama, virusom srodnim velikim boginjama, ne oboljevaju od velikih boginja. Nakon mnogo godina slušanja o iskustvu mljekarica koje ne mogu oboljeti od velikih boginja jer su preboljele kravlje boginje, Jenner je odlučio testirati tu priču te je uzeo uzorak iz kraste na ruci Sarah Nelmes (slika 1.), koja je imala simptome zaraze virusom kravljih boginja te ga je injektirao u mišić zdravog osmogodišnjeg dječaka Jamesa Phippsa (slika 2.). Između 7. i 9. dana kod dječaka se pojavio blagi oblik bolesti. Cijepljenje ekstraktom kravljih boginja je postao primarni način obrane protiv velikih boginja. Nakon infekcije kravljim boginjama, tijelo stekne sposobnost prepoznati srodan virus – virus velikih boginja, te je u stanju učinkovitije se boriti protiv te bolesti. Nakon godine dana Jenner je ponovio postupak na još 10 osoba s virusom kravljih boginja kod kojih se također ispoljio blagi oblik bolesti, ali ni tih deset osoba zajedno sa mladim Jamesom Phippsom, nije se moglo zaraziti velikim boginjama, a sama zaštita, odnosno imunitet na velike boginje je trajao do 53 godine. U konačnici, na početku 19. stoljeća od Jennerove vakcine spašeno je više od 6000 ljudi širom svijeta. U svojim djelima, Jenner je koristio riječ „*virus*“, opisao je kako se zaštititi od velikih boginja, ali nije opisao kako dolazi do imunizacije čovjeka, te nije spomenuo riječ imunitet ili vakcinaciju (Plotkin 2011).

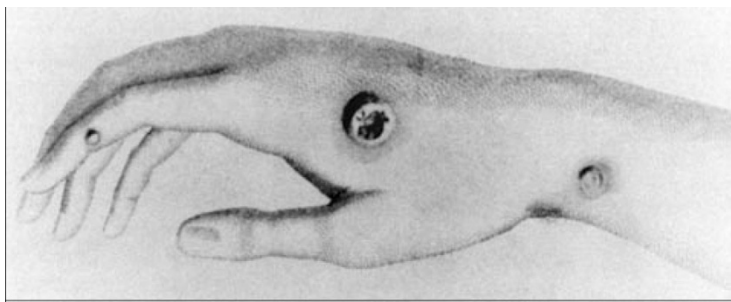
Riječ „vakcinacija“ prvi koji je upotrijebio Louis Pasteur 1880. godine, a koristio ju je za opisivanje bilo koje vrste zaštite inokulacijom mikroorganizmima. Vakcina protiv virusa bjesnoće je zapravo bila suha kralješnička moždina inficiranog zeca, a prvi puta ju je primijenio sam tvorac Louis Pasteur 1885. godine na dječacima Joseph Meister i Jean Baptiste Jupille. Javnost je bila užasnuta zbog činjenice da je Pasteur namjerno unio

smrtonosni virus u dječake, iako je bio atenuiran (oslabljen) injektiranjem u životinje, prvo u majmune, a kasnije i u zečeve. Oba dječaka su cijepljena na isti način i oba su preživjela. Unatoč brojnim protivnicima, uz podršku liječnika Josepha Granchera i drugih, Pasteur je postao medicinski heroj većini svijeta. Osim vakcine protiv bjesnoće, Pasteur je otkrio i vakcinu protiv antraksa i pileće kolere (Plotkin i sur. 2013).

Dvadesetih godina prošlog stoljeća izolirana su dva soja virusa žute groznice- Asibi i French od kojih su rađena cjepiva, a četrdesetih godina prošlog stoljeća je napravljeno cjepivo protiv virusa gripe koje je osobito bilo korisno tijekom Drugog svjetskog rata (Plotkin i sur. 2013).

Sredinom prošlog stoljeća javila se epidemija poliomijelitisa (dječje paralize). Ova infektivna bolest centralnog živčanog sustava uzrokovana je poliovirusom iz porodice Picornaviridae. Sve do otkrića lijeka nitko nije znao odakle i kako je došlo do pojave bolesti, niti zašto je odjednom toliko djece zaraženo. U pokušaju sprječavanja širenja bolesti, Nacionalna zaklada za dječju paralizu roditeljima je savjetovala da svoju djecu drže dobro okupanima, odmorenima, dobro nahranjenima i podalje od velike skupine ljudi. Javni bazeni, kampovi, škole, čak i javne fontane, sve je bilo napušteno i zatvoreno, a nepotrebnici sastanci otkazani (<http://www.plosin.com>). Unatoč svim mjerama opreza bilo je ljudi čiji su mišići za omogućavanje disanja bili paralizirani, te su stavljeni u metalne komore koje su služile kao umjetna pluća (slika 3.). Sredinom 50-ih godina prošlog stoljeća, Jonas Salk došao je do otkrića vakcine protiv polia, a održano je i veliko ispitivanje koje je obuhvatilo više od 1,8 milijuna djece. Salkova vakcina sadržavala je virus poliomijelitisa inaktiviran formalinom (tzv. IPV – inaktivirana polio vakcina). Ispitivanje je zaključeno uspješnim te je vakcina odmah licencirana. Salkova IPV vakcina sprječavala je viremiju i eliminirala rizik od paralize (<http://www.pbs.org>). Ubrzo je došlo do incidenta u kojem je 260 osoba paralizirano nedovoljno inaktiviranim vakcinama – tzv. „Cutter Laboratories“ incident, ali kako je tada vladao strah od polio virusa koji je harao svijetom, nije došlo do pojave dugotrajnijeg bojkota protiv cjepiva. Istraživači predvođeni Albertom Sabinom su smatrali kako je živa vakcina bolja jer pruža dugotrajniju zaštitu. Od 1964. godine Sabinova oralna polio vakcina (OPV) je uvedena u široku upotrebu umjesto Salkovog IPV-a. Sjedinjene Američke Države su koristile OPV sve do 2000. godine kada su se ponovno vratile na IPV zbog slučajeva poliomijelitisa uzrokovanih mutiranjem OPV-om (Plotkin i sur. 2013).

Kasnije su razvijene još i vakcine protiv rubeole, zaušnjaka, vodenih kozica, ospica, a na razvoju mnogih se još i danas radi (slika 4.) (Plotkin i sur. 2013). Vremenski prikaz nastanka vakcina vidljiv je u tablici 2.



Slika 1. Kraste na ruci Sarah Nelmes (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

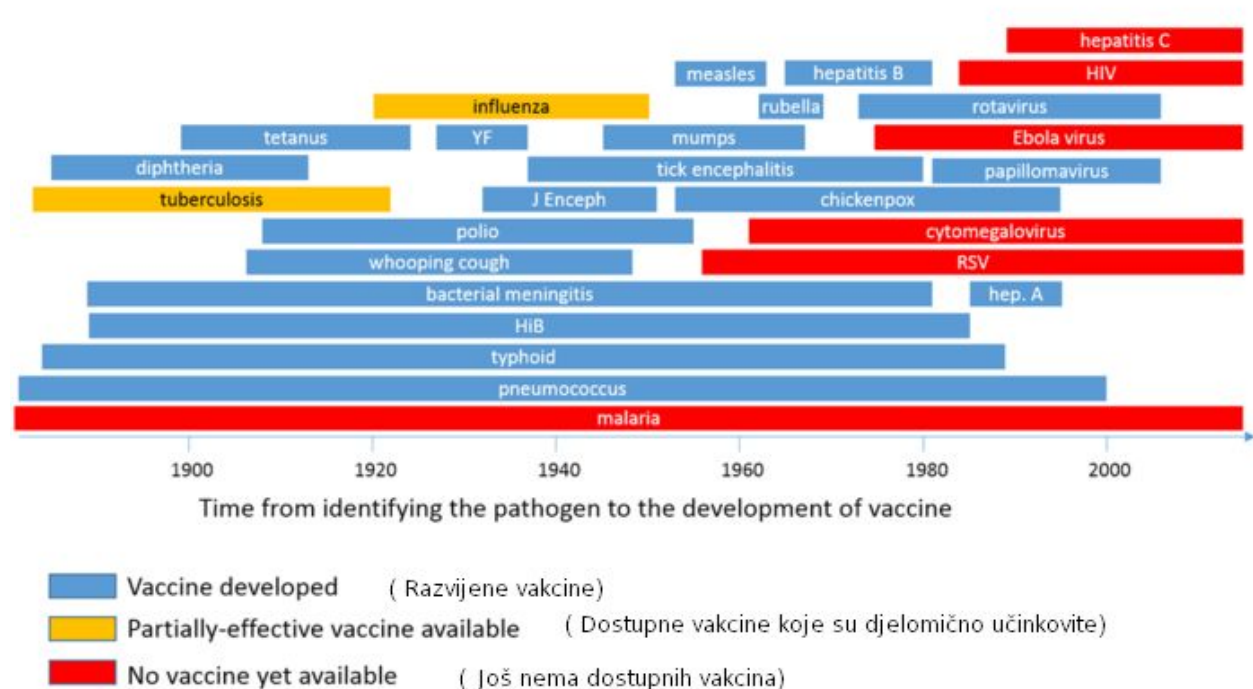


Slika 2. Edward Jenner vakcinira Jamesa Phippsa virusom kravljih boginja (<http://www.blatner.com>).



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Slika 3. Metalne komore koje su služile kao umjetna pluća (<http://classes.midlandstech.com>).



Slika 4. Prikaz razvijenih, djelomično učinkovitih i nerazvijenih vakcina za ljude (<http://shvarz.livejournal.com>).

Tablica 2. Vremenski prikaz razvitka vakcina za ljude (virusna su zaokužena) (preuzeto i prilagođeno iz: Plotkin 2011).

Table 1 Outline of the development of human vaccines

	Live attenuated	Killed whole organisms	Purified proteins of organisms or polysaccharides	Reassortants	Genetically engineered
Eighteenth century	Smallpox				
Nineteenth century	Rabies	Typhoid Cholera Plague			
Early 20th century	BCG (Tuberculosis) Yellow fever	Pertussis (whole cell) Influenza Rickettsia	Diphtheria Tetanus		
Late 20th century	Polio (OPV) Measles Mumps Rubella (ca) Adenovirus Typhoid Ty12a Varicella Cholera CVD103	Influenza Polio (IPV) Rabies (new) Anthrax Japanese encephalitis Hepatitis A Tick-borne encephalitis E.coli(+ CTB)	Pneumococcus Meningococcus Hepatitis B (plasma derived) H. influenzae Typhoid (Vi) Pertussis (acellular) H. influenzae, meningococcus (protein conjugated)	Influenza (killed + live)	Hepatitis B recombinant Cholera toxin Pertussis toxin
Twenty-first century	Zoster		Pneumococcal conjugate	Rotavirus	Human papillomavirus

ca=cold adapted
CTB=cholera toxin B

3. VRSTE VIRUSNIH VAKCINA

S obzirom na tip i tehnologiju pripreme virusnog antigena, virusne vakcine dijelimo na više vrsta: vakcine s inaktiviranim virusom, oslabljenim virusom, rekombinantnih virusa, virusima sličnih čestica, DNA vakcine, vakcine od proteinskih podjedinica, te sintetičkih polipeptida (Carter i sur. 2013.). Zbog napretka u tehnologiji proizvodnje u novije se vrijeme javljaju tzv. „vakcine nove generacije“: DNA vakcine, vakcine od proteinskih podjedinica te one od sintetičkih polipeptida. Kako bi se povećao imunosni odgovor organizma na virusne antigene sadržane u „neživim“ vakcinama, vakcinama se dodaju pomoćne tvari, tzv. adjuvansi. Tvari koje se najčešće koriste kao adjuvansi su aluminijske soli – aluminijev fosfat, aluminijev hidroksid, kalij aluminij sulfat ili miješane aluminijske soli. Adjuvansi su korisni za antigene inaktiviranih virusa, te podjedinčnih i rekombinantnih proteina koji mogu izgubiti dio imunosne informacije potrebne za aktivaciju imunosnog odgovora, a nisu potrebni za vakcine od oslabljenih virusa jer oni sami nose potrebne imuno-stimulirajuće signale (Plotkin i sur. 2013.). Nažalost, adjuvanski učinak je često popraćen toksičnošću koja se ispoljuje kroz nuspojave koje se mogu se klasificirati kao lokalne ili sistavne. Važne lokalne nuspojave uključuju: bol, lokalnu upalu, oticanje, nekrozu mjesta uboda i ostale, dok sistavne reakcije uključuju: mučninu, groznicu, artritis, uveitis, alergije, te druge teže simptome (<http://www.nature.com>).

3.1. Inaktivirani virusi

Vakcine s inaktiviranim virusom sadrže cijele mrtve mikroorganizme ili njihove sastavne dijelove koji se ne mogu replicirati i koji sami ne izazivaju bolest, ali potiču imunosni odgovor (<http://www.niaid.nih.gov>). Inaktivirane virusne vakcine su rađene tako što je prvo napravljena masovna produkcija virulentnog virusa u staničnoj kulturi ili pokusnoj životinji, koji je zatim inaktiviran kemikalijama poput β -propiolaktona, etilen oksida ili formaldehida, zračenjem ili toplinskom obradom. Ono što je bitno jest pronaći pravu kombinaciju koncentracije kemijskog agensa, zračenja ili toplinske obrade i reakcijskog vremena koja će potpuno inaktivirati virusnu česticu, ali ostaviti njezine antigene dovoljno nepromijenjene kako bi mogli stimulirati imunološki odgovor za proizvodnju protutijela. Nakon inaktivacije, virusi su adsorbirani na adjuvanse. Budući da postoje situacije u kojima se male količine viriona sporije inaktiviraju, nužno je poznavati kinetiku inaktivacije virusa

kako bi učinkovitost inaktivacije bila 100% uspješna. Slučaj koji je to dodatno utvrdio je onaj sa nepravilno i nepotpuno inaktiviranom vakcinom Jonasa Salka (slika 5.) koja je inokulirana u djecu, što je za posljedicu imalo 260 slučajeva paralize uzrokovanih polio virusom, te 11 smrtnih slučajeva. Prednost vakcine s inaktiviranim virusom je da su sigurne za upotrebu jer je virus „mrtav“ i ne može se replicirati u organizmu, ali imunost i imunosna memorija koja se stekne takvom vakcinom je razmjerno kratkotrajna i slabija od one koja bi se stekla vakcinama s atenuiranim „živim“ virusom, te je za postizanje dugoročne imunosti potrebno primiti više doza. Također, vakcine s inaktivnim virusom ne potiču (ili to čine slabo) staničnu imunost. Primjeri drugih vakcina su ona za gripu, hepatitis A, i bjesnoću (Carter i sur. 2013).



Slika 5. Jonas Salk unosi svoju vakcinu za poliomijelitis u dječaka (<http://ocw.jhsph.edu>).

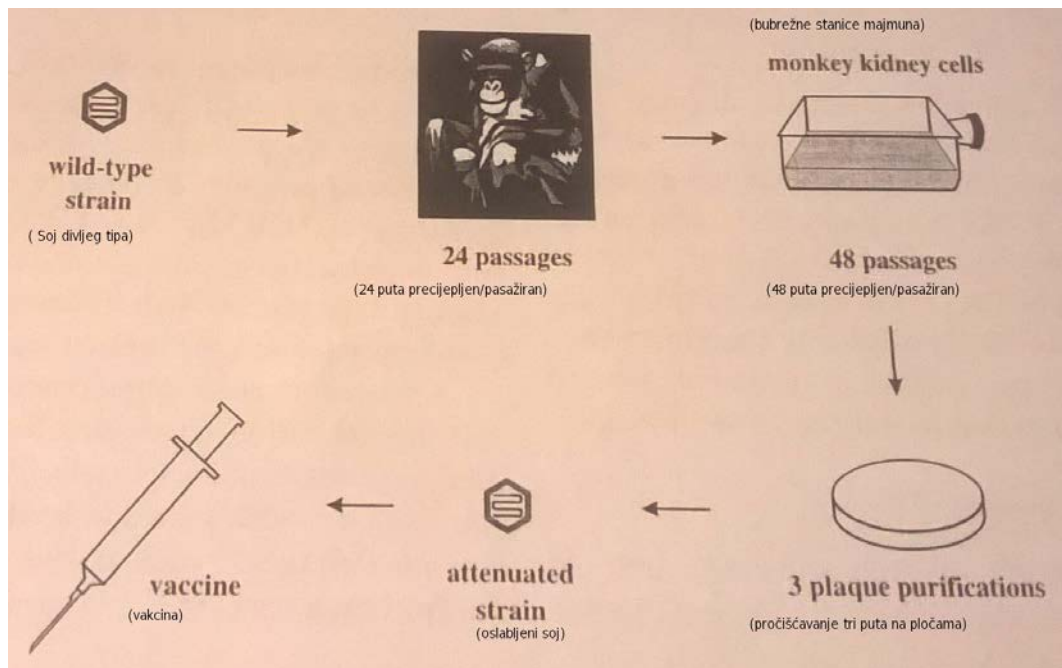
3.2. Oslabljeni (atenuirani) virusi

Vakcine s atenuiranim virusom sadrže „žive“ uzročnike zaraznih bolesti kojima je određenim postupcima smanjena sposobnost izazivanja bolesti, ali su zadržali sposobnost replikacije u stanicama i izazivanja imunološkog odgovora u cijepljene jedinke (<http://www.imz.hr>). Postoje dva svojstva koja atenuirani virus mora imati: antigeni virusa moraju biti identični ili vrlo slični onom u divljeg tipa, tako da imunosni odgovor protiv virusa u vakcini stvori zaštitu protiv infekcije virusom divljeg tipa. Drugo, virus u vakcini ne smije izazivati bolest (Carter i sur. 2013). Većina atenuiranih vakcina je rađena postupkom „nagađanja“. Primjer takve vakcine je Sabinova oralna vakcina za polio, nastala uzastopnim precjepljivanjem (pasažima) u staničnim kulturama prilikom čega virus mutira i postaje sve manje infektivan za primarnog domaćina (slika 6. i slika 7.). Ovo uključuje gubitak

sposobnosti virusa da zarazi neurone, no on se i dalje može razmnožavati u stanicama probavnog sustava i žlijezda slinovnica (Carter i sur. 2013). Oslabljani virusi mogu biti selektirani rastom u stanicama različitim od onih u izvornog domaćina ili razmnožavanjem pri nefiziološkim temperaturama. Mutante koje se bolje razmnožavaju u takvim uvjetima nastaju tijekom virusne replikacije. Kada se takve mutante izoliraju, pročiste, te testiraju za patogenost, neke su manje patogene od svojih „roditelja“. Osjetljive na temperaturu i prilagođene na hladnoću, mutante su često manje patogene od roditeljskih virusa zbog smanjene sposobnosti za replikaciju i širenje u toplokrvnom domaćinu (Flint i sur. 2009). Prednost vakcina s atenuiranim virusima je da replikacijom virusa prirodnim putem nastaju visoke razine korisnih antigena koji snažno stimuliraju imunosni odgovor i potiču tvorbu protutijela. Važno obilježje nastale imunosti nije samo prisutnost specifičnih protutijela u krvotoku, nego i prisutnost protutijela na sluznicama dišnog i probavnog sustava, tzv. imunoglobulina klase A (IgA), koje su u mnogih virusnih infekcija mjesta prvotnog kontakta organizma s virusom (Presečki i sur. 2002).

Tri su razloga uspješnosti atenuiranih vakcina: a) virusna replikacija stvara i stimulira jak i dugotrajan imunosni odgovor, b) potomci replikacije virusa su čestolokalizirani u organizmu, te c) infekcija izaziva blagi ili neuočljiv oblik bolesti (Flint i sur. 2009). Unatoč navedenim prednostima, kod vakcina s atenuiranim virusima moguće su reverzne mutacije, osobito kod RNA virusa. Izlučivanje ovakvih infektivnih mutanti u okoliš (primjerice probavnim sustavom) predstavlja opasnost za nevakcinirane pojedince te imunosuprimirane osobe (Carter i sur. 2013.). Budući da je naše znanje o virulenciji ograničeno, teško je predvidjeti kako će se atenuirani virus ponašati u pojedinaca i populaciji. Primjerice, virus može biti eliminiran u cijepljenoj osobi prije nego je uspio proizvesti imunosni odgovor, može zaraziti nove niše u domaćinu s nepredvidljivim djelovanjem ili može potaknuti atipične infekcije koje pak mogu potaknuti imunopatološke odgovore nepoznate etiologije, poput Guillain-Barré sindroma (Flint i sur. 2009).

. Atenuirane vakcine se unose injekcijom (ospice, zaušnjaci, rubeola (MMR) i varicella-zoster) ili oralno (poliovirus, rotavirus, adenovirus), dok oslabljeni respiratorni virusi mogu biti uneseni i putem spreja za nos, stimulirajući prirodni način infekcije i imunosnog odgovora (Flint i sur. 2009). Živa varicella-zoster vakcina je trenutno jedina licencirana ljudska vakcina protiv herpes virusa, a pokazala se sigurnom i učinkovitom kod djece i odraslih, pružajući značajnu zaštitu protiv infekcije ljudskim herpes zoster virusom (Flint i sur. 2009.).



Slika 6. Izvođenje atenuirane vakcine (Sabin tip 1) iz divljeg tipa virusa (Mahoney 1) (preuzeto i prilagođeno iz: Carter i sur. 2013).



Slika 7. A. Sabin osobno daje djevojčici OPV (<http://amhistory.si.edu>).

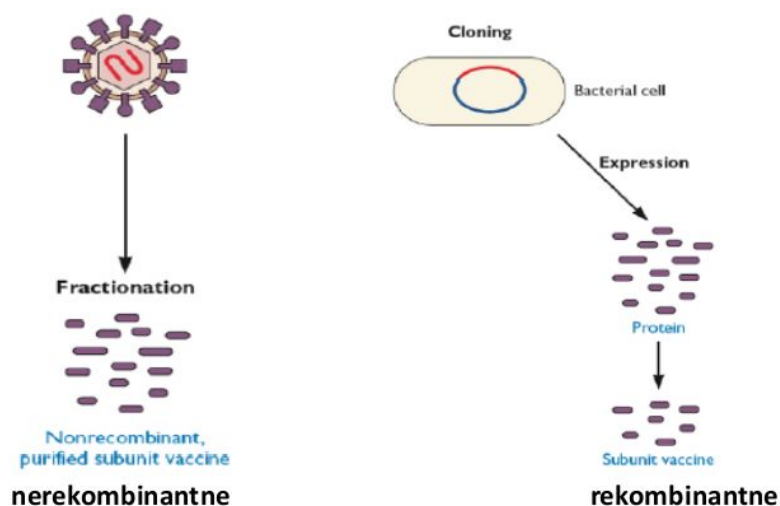
3.3. Vakcine od proteinskih podjedinica

Vakcine od proteinskih podjedinica sadrže proteinske fragmente virusa važne za stvaranje zaštitnog imuniteta, a ne cijele čestice virusa (<http://www.imz.hr>). Postoje dva pristupa u proizvodnji vakcina od proteinskih podjedinica: nerekombinantni u kojem dolazi do fragmentiranja virusa i imunizacije sa pročišćenim komponentama i rekombinantni u kojem dolazi do kloniranja plazmida u bakterijskim stanicama i ekspresije proteina koji onda

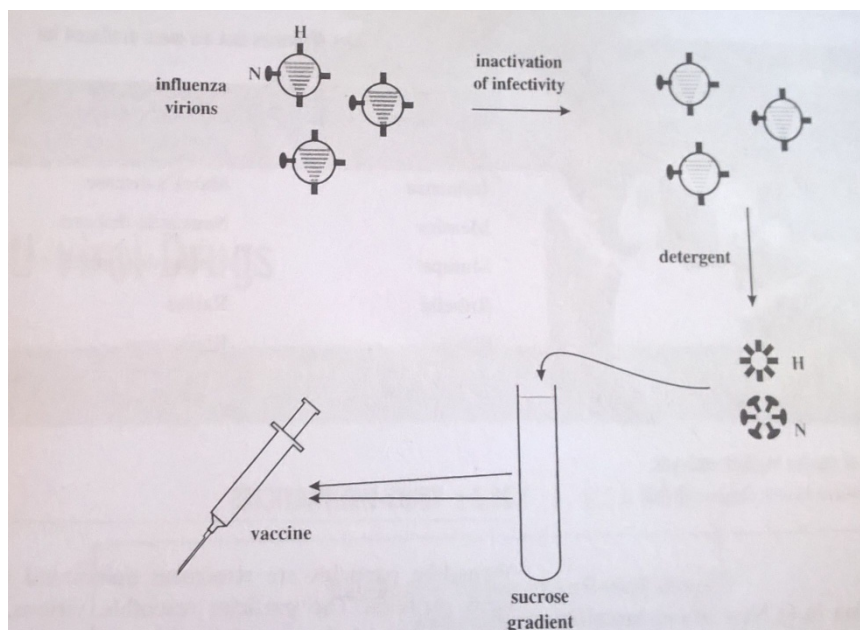
čine podjedinичne vakcine za imunizaciju (slika 8.) (Flint i sur. 2009.). Proteinska virusna kapsida i neki dijelovi virusne ovojnice glavni su nosioci antigenih osobina virusa i bitni čimbenici za imunogenost vakcine. Ta osobina zajedno s odsutnošću virusnog genoma, koji je nosilac infektivnosti glavne su prednosti ovog tipa vakcina, a omogućili su rješavanje problema vezanih uz cjepiva po Sabinu i Salku (Presečki i sur. 2002).

Loše strane ovih vakcina su sljedeće: a) pročišćeni proteini, slobodni od nukleinskih kiselina, se ne repliciraju te ne potiču snažan imunogeni odgovor, b) nužan je dodatak adjuvansa, c) ne potiču staničnu imunost, te d) njihova proizvodnja je skupa (Presečki i sur. 2002).

Primjer ovakve vakcine je ona za gripu koja sadrži površinske antigene hemaglutinin (H) i neuraminidazu (N), a priređena je rekombinantnom DNA tehnologijom. Infektivnost viriona za gripu inaktivirana je formaldehidom ili β -propiolaktonom nakon čega su virusne ovojnice (kapside) uklonjene detergentom (Triton X-100), što oslobađa površinske antigene koji formiraju oblike kotača (H) i rozete (N) (slika 9.). Te tvorbe su pročišćene centrifugiranjem u gradijentu saharoze, a na kraju se materijal od tri soja virusa gripe kombinira u vakcinu. Kao takva, za zaštitu od gripe više su preferirana od inaktiviranih vakcina zbog manje nuspojava, ali budući da induciraju slabiji imunogeni odgovor, potrebne su dvije doze vakcine kako bi pružile prikladan imunitet (Carter i sur. 2013).



Slika 8. Dva pristupa u nastanku proteinskih podjedinичnih vakcina (Flint i sur. 2009.).

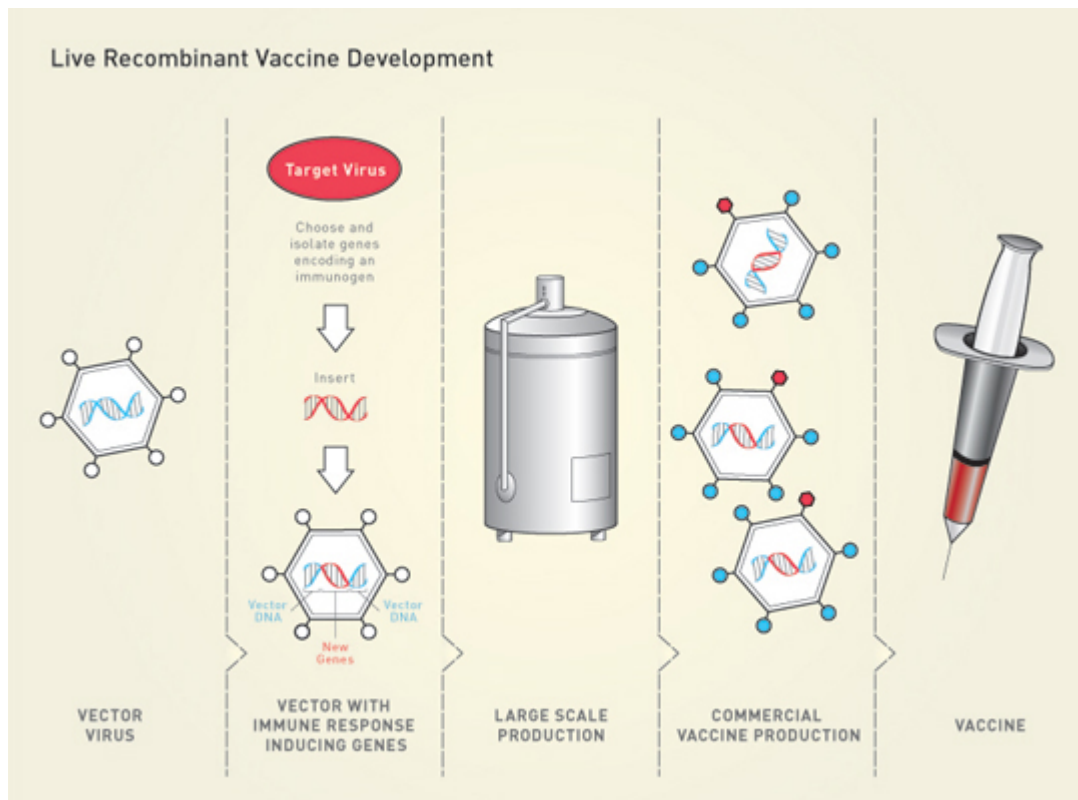


Slika 9. Metoda pripravljanja vakcine protiv virusa gripe (Carter i sur. 2013).

3.4. Žive rekombinantne vakcine

Žive rekombinantne vakcine su pojedinačne vakcine dobivene tehnologijom rekombinantne DNA koja omogućuje kloniranje prikladnih virusnih gena koji kodiraju za antigen u nepatogene viruse kao vektore (slika 10.) (Flint i sur. 2009.). Najbolje poznati primjer je virus vakcinije koja ima veliki genom u koji je lako ugraditi gen drugog virusa. Tim virusom su napravljene pokusne vakcine s genima virusa bjesnoće, hepatitisa B, gripe, parainfluence, respiratornog sincicijskog virusa, herpes simpleksa, te Epstein-Barrova virusa (Presečki i sur. 2002).

Budući da je samo mali dio virusnog genoma potreban za proizvodnju ovakvih vakcina, ne može doći do kontaminacije vakcine originalnim virusom rješavajući tako veliki problem sigurnosti koji vlada primjerice kod vakcine od inaktiviranih virusa ukoliko se nedovoljno inaktiviraju i kod atenuiranih vakcina (Flint i sur. 2009). Osim što rješavaju problem sigurnosti, žive rekombinantne vakcine potiču jak i dugotrajan imunski odgovor (staničnu i humoralnu imunost), ali ono što se javlja kao problem je potencijal razvoja infekcije te stvaranje protutijela i protiv samog vektora koji se onda ne može ponovno koristiti u narednim vakcinacijama (Flint i sur. 2009).

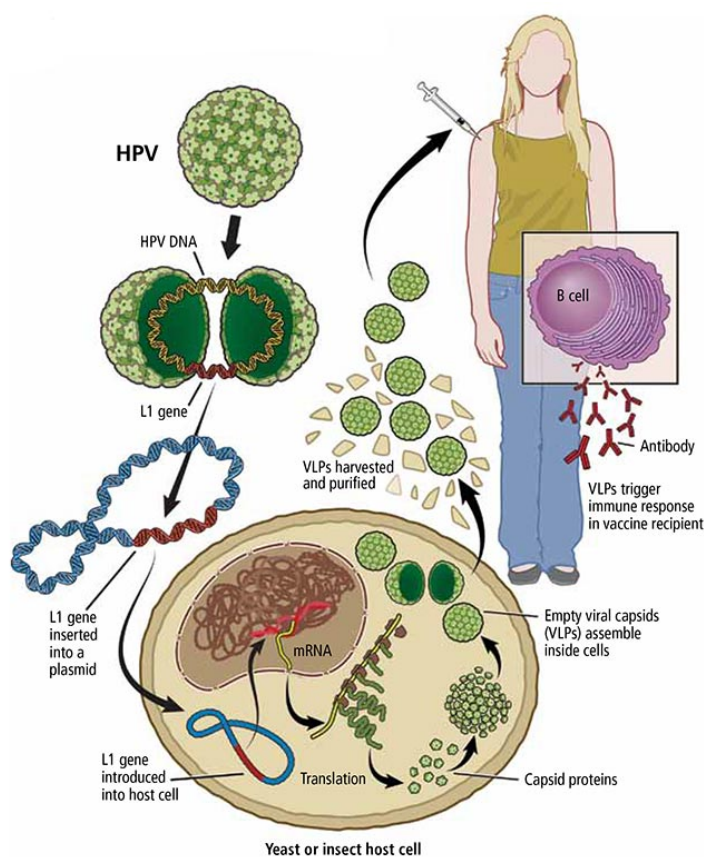


Slika 10. Prikaz načina izrade žive rekombinantne vakcine (<http://www.historyofvaccines.org>).

3.5. Virusima slične čestice

Virusima slične čestice su strukture složene od virusnih proteina („virus like particles“ – VLPs), ali ne sadrže nukleinsku kiselinu te se mogu smatrati sigurnijima od vakcina koje sadrže oslabljene ili inaktivirane virione. Virusima slične čestice se također dobivaju rekombinantnom DNA tehnologijom (Carter i sur. 2013). Primjer takve vakcine je ono za virus hepatitisa B (HBV) koji je stvoren u rekombinantnim stanicama kvasca s genom za hepatitis B površinski antigen (HbsAg) umetnutim u genom kvasca. Stanice se uzgajaju u velikoj količini, a zatim se liziraju s ciljem izolacije virusnog proteina. Nakon pročišćenja HbsAg molekule se kemijski tretiraju kako bi se agregirale u sferične strukture slične neinfektivnim česticama stvorenim u HBV zaraženom čovjeku domaćinu. Strukture se adsorbiraju na adjuvans (Carter i sur. 2013). Drugi primjer je vakcina protiv humanog papiloma virusa (HPV) koja sadrži virusu slične čestice stvorene ili u stanicama kukaca pomoću baculovirus vektora (virus koji inficira kukce) ili u stanicama kvasca (slika 11.). Veliki kapsidni proteini L1 humanog papiloma virusa mogu se sklopiti tako da tvore čestice slične samom virusu, a na površini nose epitope koji su potrebni za postizanje odgovarajućeg

imunogenog odgovora (Carter i sur. 2013). Ta vakcina je kvadrivalent jer je učinkovita protiv četiri serotipa virusa HPV – serotipova 6, 11, 16 i 18 koji uzrokuju 70% slučajeva rak vrata maternice i 90% slučajeva genitalnih bradavica (Flint i sur. 2009). Prednosti VLP vakcina jest u tome da prazne kapside zadržavaju prirodnu konformaciju epitopa za razliku od pročišćenih ili nestrukturnih proteina. Drugo, virusima slične čestice često induciraju adekvatan imunogeni odgovor. Ono što je bitno je to da su te čestice potpuno neinfektivne, te drugi oblik inaktivacije nije potreban, što daje barem dvije dodatne prednosti: imunogenost nije oštećena djelovanjem agensa, a problemi oko učinkovitosti inaktivacije su izbjegnuti. Takve vakcine su osobito privlačne za viruse koji se slabije repliciraju u staničnoj kulturi, a nedostatak ove vrste vakcina je višekratna vakcinacija (Flint i sur. 2009).

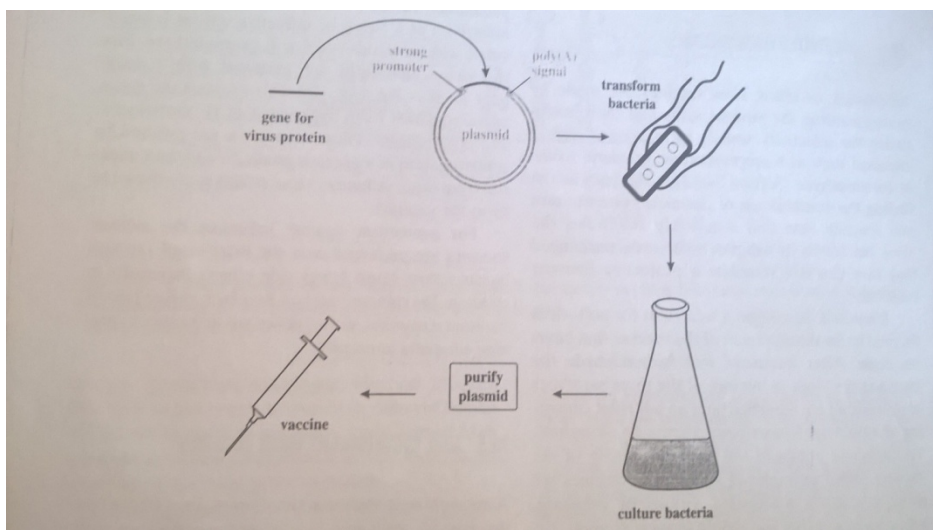


Slika 11. Proizvodnja virusima sličnih čestica u stanicama kvasca (<http://www.everything-i-can.co.za>).

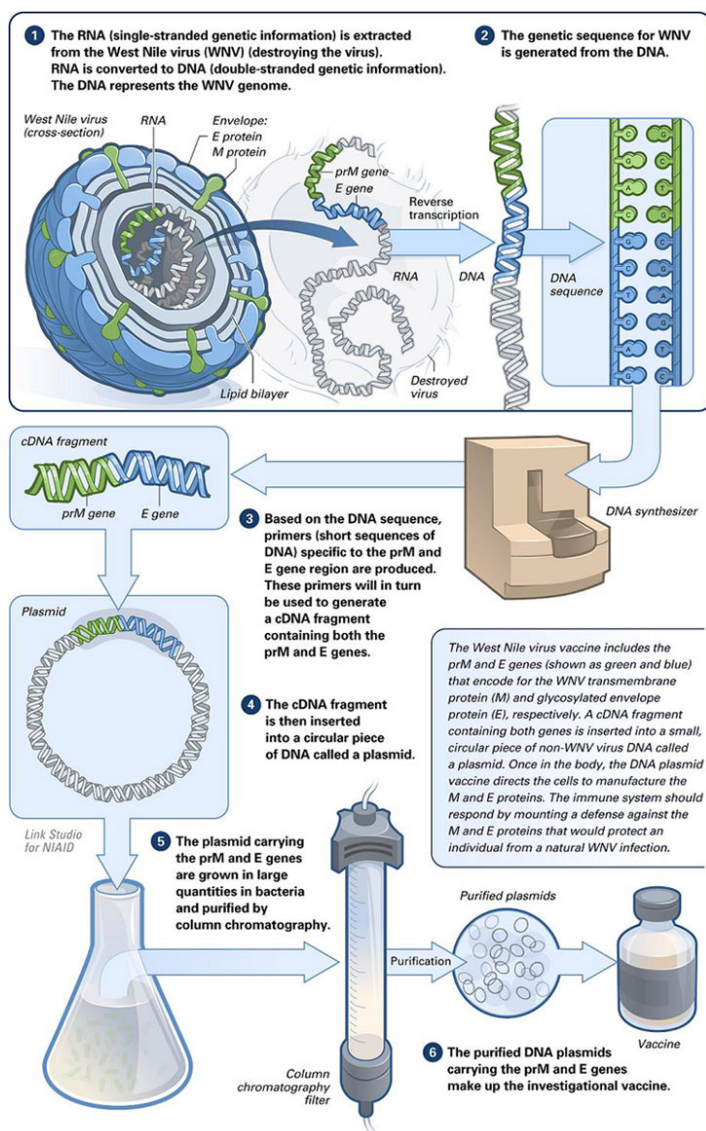
3.6. DNA vaccine

DNA vaccine, koje su također priređene rekombinantnom DNA tehnologijom, sadrže plazmidne DNA vektore (rjeđe RNA) koji kodiraju za antigen/antigene od interesa i prilikom vakcinacije direktno se unose u stanicu. Antigen se eksprimira *in situ* i dolazi do stvaranja specifičnog imunosnog odgovora (stanična i humoralna imunost) (<http://www.historyofvaccines.org>). Antigen-šifrirajuće sekvence, dobivene direktno iz DNA virusa ili reverznom transkripcijom iz RNA virusa, su umetnute u plazmid između snažnog promotora i poly(A) signala. Plazmid se replicira u bakterijskim stanicama i zatim pročišćava za upotrebu kao vakcina (slika 12.). Plazmidna DNA, stvorena u bakteriji, može biti pripremljena bez kontaminirajućih proteina i nema sposobnost replikacije u cijepljenom domaćinu (Carter i sur. 2013.). Jedna prednost ovakvog pristupa jest da postoji pripravna zaliha novih antigena za stimulaciju imunosnog sustava, kao što je to slučaj i kod vaccine sa živim virusima. Za razliku od ostalih vakcina, DNA vakcina nema potrebu za adjuvansima ili drugim posebnim spojevima za stimulaciju imunosnog odgovora. Razlog tome je što plazmidna DNA sama posjeduje intrinzičku adjuvansku aktivnost u stanicama sisavaca (Flint i sur. 2009). Prije nego što DNA vakcina uđe u kliničku upotrebu, mora postojati sigurnost da DNA iz vaccine neće aktivirati anti-DNA autoimunu bolest i da neće stvoriti mutacije koje bi uzrokovale rak tako što bi se umetnule u sam genom domaćina (Carter i sur. 2013.).

Unos vaccine može biti injekcijom u mišić ili pomoću genskog pištolja koji unosi vakcinu direktno u stanice kože. Rađeni su pokušaji pripreme ovakvih vakcina za brojne viruse, uključujući HIV-1, SARS koronavirus, virus zapadnog Nila (slika 13.) i virus uzročnika bolesti slinavka i šapa (Carter i sur. 2013.).



Slika 12. Prikaz pripremanja DNA vakcine (Carter i sur. 2013).



Slika 13. Dobivanje DNA cjepiva protiv virus zapadnog Nila (<http://www.niaid.nih.gov>).

3.7. Sintetički polipeptidi

Vakcine od sintetičkih peptida predstavljaju fragmente sekvenci proteina antigena, koji su sintetizirani iz aminokiselina i organizirani su u jednu molekulu ili supramolekularni kompleks. Prepoznaje ih imunski sustav i potiče imunski odgovor. Taj imunski odgovor može uključivati ili staničnu ili humoralnu imunost ili oboje. Fragmenti epitopa su glavni sastojci peptidnih vakcina, koji određuju smjer i specifičnost imunskog odgovora. Proces proizvodnje uključuje: a) odabir imunoreaktivnih peptidnih dijelova antigena infektivnog

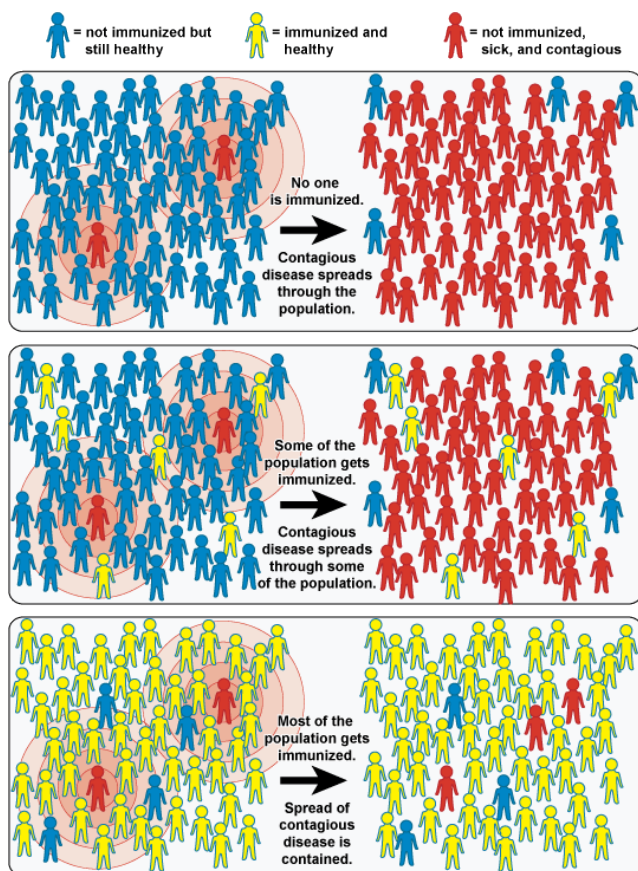
čimbenika, i b) kemijska sinteza peptidnog antigena i njegova konjugacija na proteinski nosač (<http://cdn.intechopen.com>). Neke od prednosti vakcina od sintetičkih peptida jesu: način proizvodnje je relativno jeftin i siguran, nema rizika od reverznih mutacija ili nepotpune inaktivacije, lakše je stvoriti veliki broj sintetičkih antigena, nego veliki broj prirodnih antigena (<http://www.who.int>).

Ograničavajuće činjenice ovakve vakcine leže u tome da je izbor epitopa za sintezu ograničen na linearne epitope, da peptidi lako podliježu proteolizi, a sami peptidi su slabi imunogeni te trebaju adjuvanse. Najveći problem vezan je za konformaciju epitopa B-stanica koju je teško imitirati pomoću jednostavnih sintetičkih analoga jer antigeni epitop nije jednostavna sekvenca aminokiselina, već trodimenzionalna struktura sastavljena od raznih dijelova proteinskih sekvenci (<http://www.who.int>). Svi primjeri vakcina su u fazi ispitivanja te postoji nada za pripremu vakcine protiv malarije, hepatitisa C, humanog papiloma virusa soja 16, te protiv virusa uzročnika bolesti slinavke i šapa (<http://cdn.intechopen.com>).

4. CILJEVI I PROBLEMI VAKCINACIJSKIH PROGRAMA

Kada je većina zajednice cijepljena protiv infektivne bolesti, tada postoji jako mala vjerojatnost za izbijanje bolesti, te je većina članova tog društva zaštićeno. Čak i oni koji se ne smiju cijepiti, poput novorođenčadi, trudnica ili imunokompromitiranih osoba, dobiju neku vrstu „pasivne“ zaštite jer je širenje bolesti pod kontrolom. To je poznato kao „imunitet zajednice“ ili „herd immunity“ (slika 14.). Za svaku bolest postoji određeni postotak populacije koji bi trebao biti cijepljen kako bi se zaustavilo rasprostranjivanje virusa, dakle nije nužno cijepiti svakog pojedinca. Za velike boginje je bilo potrebno cijepiti 80-85% populacije, a za ospice postotak treba biti 93-95% populacije. Budući da nijedna vakcina nije 100% učinkovita, te ako npr. imamo 80% populacije cijepljeno na virus ospica, 76% populacije je zaštićeno (Flint i sur. 2009.). Kada se ciljani postotak za određenu bolest postigne na globalnoj razini stvoren je jedan od preduvjeta za iskorjenjivanje te bolesti. Ovaj se pristup pokazao korisnim pri iskorjenjivanju velikih boginja 1977. te za regionalnu eliminaciju drugih bolesti (Willyard 2014.). Pojam „imunitet zajednice“ je prvi put upotrebljen 1923., a kasnije je prepoznat kao prirodni fenomen kada je primjećeno da nakon značajnog broja djece koja su postala imuna na ospice se privremeno smanjio broj novih

infekcija, čak i među osjetljivom djecom. Masovna vakcinacija za stvaranje „imuniteta zajednice“ je od tada postala uobičajena i dokazala se uspješnom u sprječavanju širenja mnogih zaraznih bolesti. (<http://www.niaid.nih.gov>).



Slika 14. Slikovito objašnjenje imuniteta zajednice (<http://www.niaid.nih.gov>).

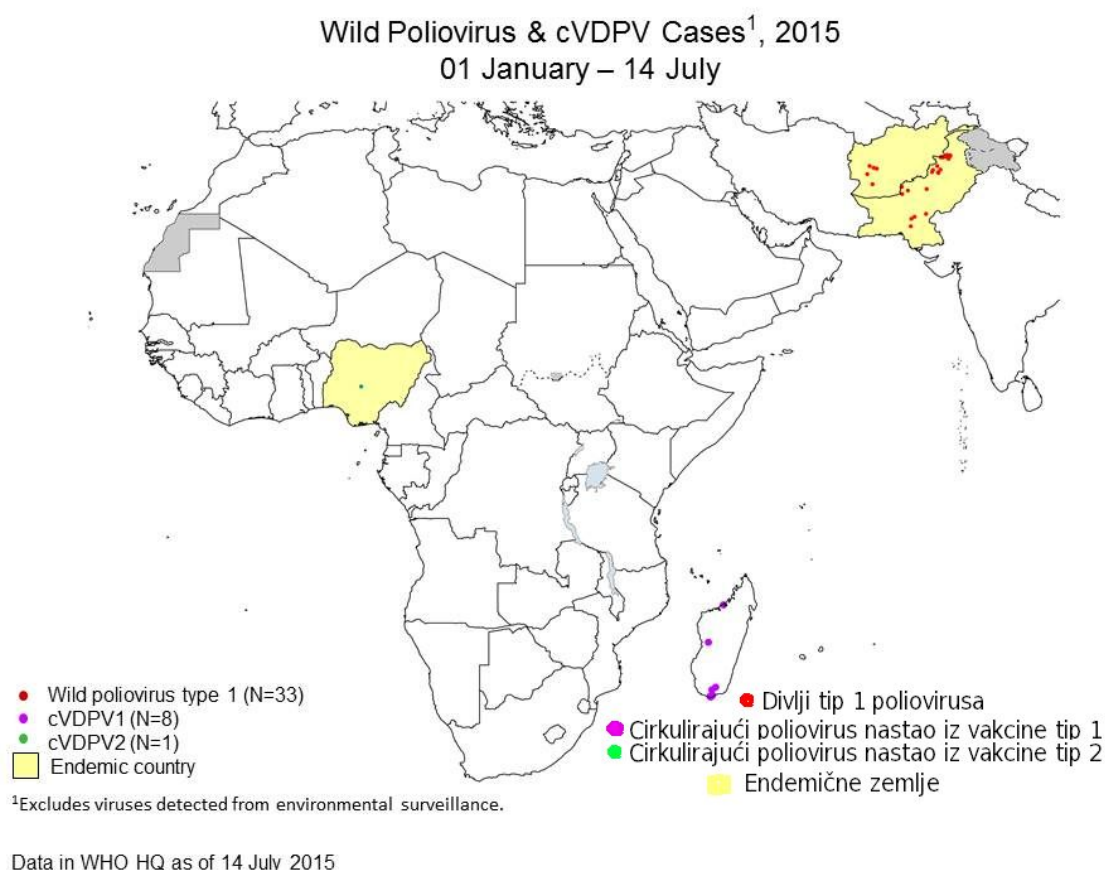
Iskorjenjivanje bolesti je cilj imunizacijskih programa. Na vrhu popisa bolesti za iskorjenjivanje na globalnoj razini su AIDS i poliomijelitis. Među najnovijom koja se pojavila prije otprilike 30 godina je upravo AIDS, koja je uzrokovala oko 1,6 milijuna smrti u 2012. godini, više nego bilo koja druga zarazna bolest. S obzirom na to koliko je bolest smrtonosna, intenzivno se radi na pronalasku lijeka, no dosad su sva istraživanja bila bezuspješna (Bourzac 2014).

Namjere za iskorjenjivanjem poliovirusa traju još od 1988. godine. Od tada pa sve do 2013. godine, od 350 000 slučajeva koji su bili poznati svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO), ostalo je svega 400, a trenutno stanje polio virusa vidljivo je na slici 15. Od zemalja u kojima je još prisutan poliovirus su Nigerija, Pakistan i Afganistan. Ukoliko se u tim

zemljama broj cijepljenih ne poveća do određenog praga (93-95% populacije), iskorjenjivanje poliovirusa bi moglo doživjeti neuspjeh. Polio virus se umnožava u probavnom sustavu čovjeka, a širi se putem kihanja ili kašlja ili kontaktom izmeta zaraženog. Otprilike jedna osoba od 200 će razviti teške simptome što znači da je virus napao živčani sustav i uzrokovao trajnu paralizu. Ukoliko se paraliziraju mišići koji omogućuju disanje, osoba može umrijeti. U rijetkim slučajevima oslabljeni poliovirus iz oralnog oblika vakcine može mutirati i potaknuti pojavu novih slučajeva, zbog čega je GPEI („Global Polio Eradication Initiative“) 2013. godine odlučio predstaviti Salkovu IPV vakcinu koja bi trebala eliminirati i mutirani i divlji tip polia u 124 zemlje diljem svijeta koje su koristile OPV. IPV vakcinu je stvorio Jonas Salk 1955. godine, a sadrži virus inaktiviran formaldehidom te se ne može razmnožavati niti uzrokovati paralizu. Kako je Salkovu vakcinu potrebno unositi injekcijom, to predstavlja dodatne probleme jer su potrebna značajna sredstva za profesionalno osoblje i igle. Trenutno se radi na verziji IPV-a koji bi se mogao primjeniti kao flaster, tako eliminirajući potrebu za profesionalno osoblje i igle. Taj flaster sadrži 100 mikroigli koje su na podlozi manjoj od poštanske markice, te kada se postave probiju kožu i raspadaju se tijekom 5-10 minuta pri čemu oslobađaju vakcinu. Problem koji se javlja kod IPV-a jest taj što unatoč tome što dobro štiti protiv paralize, ne pobuđuje dovoljno jak imunski odgovor u probavnom sustavu gdje se virus umnožava zbog čega osobe koje su cijepljene IPV-om i dalje mogu rasprostranjivati virus (Willyard 2014). OPV je predstavio Albert Sabin 1961. godine, a sadrži živi virus koji je oslabljen rastom u bubrežnim stanicama majmuna. Ono se može replicirati u probavnom sustavu djece terasprostranjivati putem fecesa i zaraziti drugu djecu pružajući im imunitet na taj način. Istovremeno, problem je u tome što virus može mutirati te uzrokovati paralizu. To je posebno važno u područjima gdje je većina ljudi necijepljena zbog čega može moći do pojave novih slučajeva bolesti. U 2013. godini pojavilo se 60 slučajeva paralize koji su bili zaraženi mutiranim virusom iz OPV-a. Svi poliovirusi se svrstavaju u tri tipa, a Sabinova vakcina sadrži oslabljene verzije sva tri tipa. Tipovi koji cirkuliraju su 1 i 3, dok se tip 2 nije pojavio od 1999. Virus koji su proizašli iz tipa 2 su odgovorni za većinu slučajeva bolesti, te zapravo tip 2 u vakcini radi više štete, nego koristi. Razlog zbog kojeg tip 2 se ne smije isključiti iz vakcine jest taj da su djeca onda izložena njegovom mogućem povratku (Willyard 2014).

2005. godine Izrael se prebacio s OPV na IPV vakcinu i iako se od 1988. nisu pojavili novi slučajevi bolesti, obavljane su redovite kontrole što se pokazalo korisnim jer je u proljeće 2013., otkriveno novih 42 slučaja polio virusa u području južnog i središnjeg Izraela. Dobra

vijest je da kako je 94% djece cijepljeno, nijedno dijete nije oboljelo od polio virusa, a loša vijest je da se polio proširio u područje Zapadne Obale i Gaze, te zbog kontinuirane cirkulacije virusa postoji šansa širenja virusa u države koje imaju nižu stopu vakcinacije protiv polia. Ono što GPEI planira jest djeci dati samo jednu dozu IPV vakcine kako bi imali neku vrstu zaštite, ali ne potpunu zbog čega pojava bolesti ne bi prošla nezapažena. GPEI smatra kako će do 2018. godine biti potpuno iskorjenjenje polio virusa, te će tada moći biti potpuno povučena Sabinova vakcina (Willyard 2014).



Slika 15. Stanje poliovirusa od 1.1.-14.7. 2015. godine (<http://www.polioeradication.org>).

5. PRIMJER USPJEŠNOG VAKCINACIJSKOG PROGRAMA

Obračun s velikim boginjama započeo je s Edwardom Jennerom koji je 1796. demonstrirao vakcinu temeljenu na kravljim boginjama. Od tada su postojale mnoge varijacije iskorjenjivanja počevši od regionalne razine sve do 1950. kada je Panamerička zdravstvena

organizacija odlučila provesti iskorjenjivanje na hemisfernoj razini, te su velike boginje iskorjenjene u svim američkim zemljama osim u Argentini, Brazilu, Kolumbiji i Ekvadoru. 1958. Profesor Viktor Zhdanov, zamjenik ministra zdravlja za USSR pozvao je svjetsku zdravstvenu skupštinu na globalno iskorjenjivanje velikih boginja. U početku su rezultati bili razočaravajući, no 1966. je stvoren internacionalni tim za iskorjenjivanje, a godinu nakon se uključila i svjetska zdravstvena organizacija (WHO) (<http://www.bt.cdc.gov>).

Za iskorjenjivanje velikih boginja, svaka epidemija je morala biti zaustavljena izolacijom zaraženih i cijepljenjem ostalih ljudi koji su živjeli u blizini. Ovaj proces je poznat kao „ring vaccination“ („prstenasto cijepljenje“). Ključ strategije je bilo nadziranje slučajeva u zajednici i ograničavanje širenja istih. Početni problem s kojim se tim WHO-a suočio je bilo neadekvatno dojavljivanje pojava velikih boginja pošto ih mnogo nije dojavljeno. Tako je WHO osnovao mrežu savjetnika koji su pomagali zemljama u postavljanju nadzora i obuzdavanja velikih boginja (<http://www.bt.cdc.gov>).

Zadnji veliki europska epidemija velikih boginja je bila 1972. u Jugoslaviji, nakon što se hodočasnik iz Kosova vratio sa Srednjeg Istoka, gdje je došao u kontakt s virusom. Epidemija je obuhvaćala 175 zaraženih osoba, uzrokujući 35 smrti. Vlasti su proglasile izvanredne mjere, pojačale karantenu i poduzele veliku revakcinaciju stanovništva uz pomoć WHO-a. Sve je završilo u roku dva mjeseca. Prije toga se pojavila epidemija u Stockholmu u Švedskoj 1963., za koju je bio odgovoran švedski mornar koji je donio virus sa Dalekog Istoka. Situacija je također bila riješena karantenom i cijepljenjem populacije (<http://whqlibdoc.who.int>).

Do kraja 1975., boginje su postojale samo još na rtu Horn Afrike, a uvjeti su bili vrlo teški i u Etiopiji i Somaliji jer je bilo jako malo cesta za dovoz vakcine. Uz to, građanski ratovi, glad i izbjeglice su dodatno otežavale situaciju. Poduzet je intenzivan nadzor i obuzdavanje, te imunizacijski program u tim zemljama na početku i sredini 1977. godine. Zadnja prirodna pojava virusa *Variola minor* uočena je kod bolničkog kuhara u Somaliji 26.10.1977., a zadnja prirodna pojava virusa *Variola major* uočena je kod dvogodišnje djevojčice u Bangladešu u listopadu 1975. (slika 16.). Globalno iskorjenjenje boginja je proglašeno 9.12.1979. od strane znanstvenika, a potom potvrđena 8.5.1980. od strane svjetske zdravstvene skupštine („World Health Assembly“) (<http://www.bt.cdc.gov>).



Slika 16. Posljednja žrtva virusa *Variola major*, dvogodišnja djevojčica Rahima Banu iz Bangladeša (<http://www.bt.cdc.gov>).

6. POKRETI PROTIVNIKA CIJEPLJENJA

Pokret protivnika cijepljenja je započeo još u 18. stoljeću kao opozicija crkve cijepljenju protiv velikih boginja (slika 17.). Naime, tada se vjerovalo da je osoba koja oboli kažnjena od strane Boga za neki grijeh koji je počinila. Danas pokret predstavlja organiziranu subkulturu koja optužuje suvremene vakcine za široki spektar zdravstvenih problema, a vode ga ljudi koji često nemaju kvalifikacije u medicinskom području (slika 18.). Protivnici vakcinacije predstavljaju izazov „imunitetu zajednice“, dopuštajući postojanje ili povratak bolesti natrag u društva koja svakim danom imaju sve veću neprocijepljenost (slika 19.). Ono što pokret preispituje jest učinkovitost, sigurnost i sama potreba za cijepljenjem s toliko preporučenih vakcina, te se zadržavaju na kratkotrajnim ili dugotrajnim posljedicama vakcine ukoliko do njih dođe, što je trivijalno u odnosu na težinu prave bolesti. Također smatraju da obavezno cijepljenje krši prava na vlastite medicinske odluke i vjerska načela. Zbog takvih stavova i samog pokreta u pojedinim društvima i zajednicama je došlo do smanjenja procijepljenosti što je dovelo do ponovne pojave nekih dječjih bolesti. Najnovije kontroverze pokreta protivnika cijepljenja uključuju sumnju da MMR vakcina (zaušnjaci-ospice-rubeola) uzrokuje autizam kod djece, no te tvrdnje su diskreditirane brojnim istraživanjima tijekom zadnjih 10 godina, štoviše utvrđeno je da su podaci u radu namješteni (<http://news.nationalgeographic.com>).

Zbog loše informiranosti roditelja, te nedovoljne educiranosti, sve više ih podliježe utjecaju pokreta protivnika cijepljenja unatoč tome što je većina tvrdnji koje ističu zapravo obmana kao posljedica vlastitog nerazumijevanja i straha. Neki aktivisti smatraju da je za

dijete bolje ako prirodno dobije infekciju na koju će kasnije biti imuno, nego da se cijepi protiv iste. Ono što ljudi ne shvaćaju jest da vakcine imaju puno manju vjerojatnost uzrokovati pojavu simptoma bolesti poput pneumonije, meningitisa, raka jetre (hepatitis B), a da je njihova primjena često sigurnija, neovisno o pojavi simptoma, jer neke prirodne infekcije, kao ospice, imaju učinak dugotrajne imunosupresije pa organizam ostaje nezaštićen i izložen drugim bolestima (<http://rationalwiki.org>).

Ljudi se najčešće odbijaju cijepiti iz osobnih razloga, vjerskih načela, razno raznih uvjerenja i strahova, teorija zavjere i mnogih drugih razloga. Iako je postotak protivnika cijepljenja malen (oko 2%), on se iz godine u godinu povećava. I dok zemlje u razvoju prihvaćaju vakcine objeručke jer je situacija ondje stvarna i s mnogim slučajevima bolesti, ljudi razvijenih zemalja sve više odbijaju cijepiti svoju djecu jer su zaboravili koliko strašne te bolesti mogu biti (Eisenstein 2014).



Slika 17. Francuska karikatura pokreta protivnika cijepljenja u 18. stoljeću (<http://www.historyofvaccines.org>).



Slika 18. Današnji pokret protivnika cijepljenja (<http://theethicsof.com>).



Slika 19. Karikatura koja predstavlja što zapravo protivnici cijepljenja čine (<https://41.media.tumblr.com>).

7. POPIS LITERATURE

Knjige i radovi:

- Bourzac, Katherine, 2014. Beating the Big Three. *Nature* **507**, 4-7.
- Carter, J. B. i suradnik, 2013., *Virology: principles and applications*, Willey, str. 308-314.
- Eisenstein, Michael, 2014. An Injection of Trust. *Nature* **507**, 17-19.

- Flint, S. J. i suradnici, 2009. Principles of Virology, 3rd ed. Vaccines. ASM Press, Washington, DC, str. 250-277.
- Plotkin, Stanley A. i suradnici, 2013. Vaccines, 6th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, str. 1-11.
- Plotkin, Stanley A., 2011. History of Vaccine Development. Springer, New York, str. 5-25.
- Presečki, V. i suradnici, 2002. Virologija. Medicinska naklada, Zagreb, str. 71-81.
- Willyard, Cassandra, 2014. The Eradication Endgame. *Nature* **507**, 14-15.

Internet:

- https://41.media.tumblr.com/28e4aeda55719f83d418250c0cf3a3f8/tumblr_niwkc6oSTW1rtjdrlo1_500.jpg
- http://amhistory.si.edu/polio/virusvaccine/images/imgvacrace_10.jpg
- http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules
- <http://www.biology-questions-and-answers.com/the-immune-system.html>
- <http://www.blatner.com/adam/consctransf/historyofmedicine/3-immunology/3-lecture.html>
- <http://www.cdc.gov>
<http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/training/overview/pdf/eradicationhistory.pdf>
- <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/33035.pdf>
- <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/12/1587.full>
- <http://classes.midlandstech.com/carterp/courses/bio225/chap22/lecture3.htm>
- <http://content.healthaffairs.org/content/24/3/611.full>
- <http://www.everything-i-can.co.za/how-do-vaccines-work.html>
- <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/history-anti-vaccination-movements>
- <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/future-immunization>
- <http://www.iflscience.com/health-and-medicine/dear-parents-you-are-being-lied>

- <http://www.imz.hr/zdravstveni-savjetnik.php>
- <http://www.microbiologybook.org/mobile/m.immuno-14.htm>
- <http://www.microbiologybook.org/lecture/vaccines.htm>
- <http://www.nature.com/icb/journal/v82/n5/full/icb200475a.html>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200696/>
- <http://news.nationalgeographic.com/news/2015/02/150206-measles-vaccine-disney-outbreak-polio-health-science-infocus/>
- <http://www.niaid.nih.gov/topics/pages/communityimmunity.aspx>
- <http://www.niaid.nih.gov/topics/vaccines/understanding/pages/typesvaccines.aspx#inactivated>
- <http://www.niaid.nih.gov/topics/westNile/research/Pages/wnvgraphic.aspx>
- <http://occmed.oxfordjournals.org/content/57/8/552.full>
- <http://ocw.jhsph.edu/views/courses/HistoryPublicHealth/homePageImage.jpg>
- <http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/dm52sa.html>
- <http://www.pedijatrija.org/index.php/stavka-4/20-kalendar-kontinuiranog-cijepljenja-u-hrvatskoj-u-2015-godini>
- <http://www.plosin.com/beatbegins/projects/sokol.html>
- <http://www.polioeradication.org/portals/0/Image/Data&Monitoring/currentyear.jpg>
- http://rationalwiki.org/wiki/Anti-vaccination_movement
- <http://www.sanidadanimal.info/cursos/inmun/noveno3.htm>
- <http://shvarz.livejournal.com/416558.html>
- <http://www.vaccines.gov/basics/prevention/index.html>
- http://www.virology.ws/w3310/020_W3310_12.pdf
- http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/peptide/WHO_TRS_889_A1.pdf?ua=1
- http://whqlibdoc.who.int/smallpox/WHO_SE_73.57.pdf
- <http://theethicsof.com/2015/04/30/the-ethics-of-vaccinations-and-autism/>
- <https://www.youtube.com/watch?v=AXgzG-zHru8&index=19&list=PLGhmZX2NKiNIN0vnCLxkYrm5M1jtg4VBN>

8. SAŽETAK

Vakcine, kao oblik ciljane imunizacije, su trijumf medicine jer bi bez njih svake godine zasigurno umrlo nekoliko milijuna ljudi. Postoje pasivna i aktivna imunizacija. Proizvodnja protutijela kao rezultat izloženosti antigenu je aktivna imunizacija protiv tog antigena, a pasivna se može steći direktnim unosom protutijela aktivno stvorenih u drugoj osobi ili životinji. Virusne vakcine predstavljaju oblik umjetne aktivne imunizacije koja rezultira dugoročnom imunosnom memorijom. Postoji više tipova vakcina: vakcine koja sadrže žive, oslabljene uzročnike bolesti kojima je određenim postupcima smanjena infektivnost, ali su zadržali sposobnost replikacije u stanicama i izazivanja imunološkog odgovora u cijepljene jedinke; vakcine koje sadrže inaktivirane viruse ili njihove sastavne dijelove koji se ne mogu replicirati i koji sami ne izazivaju bolest, ali potiču imunološki odgovor. Osim njih tu su i vakcine od proteinskih podjedinica, žive rekombinantne vakcine, sintetske peptidne vakcine i DNA vakcine. Jedini virus koji je do sada potpuno istrebljen vakcinacijskim programom je virus velikih boginja, a u procesu istrebljenja je virus poliomijelitisa koji u novije vrijeme ponovno stvara nepravilike. Usporedno s pojavom vakcinacije, javili su se i pokreti protivnika cijepljenja. Problem koji uzrokuju ovi pokreti je poticanje na necijepljenje zbog čega je došlo do ponovne pojave vrlo teških bolesti koje su godinama bile pod kontrolom.

9. SUMMARY

Vaccines, as a form of targeted immunization, are a triumph of medicine because without them millions of people would have died each year. There is active and passive immunization. Production of antibodies as a result of exposure to antigen is called active immunization, while passive can be gained with direct input of antibodies which were actively made in another person or animal. Viral vaccines represent a form of artificial active immunization which results with long-term immune memory. There are several types of vaccines: vaccines that contain live, attenuated pathogens whose ability to cause disease was attenuated with certain procedures, but they've kept the ability to replicate themselves in cells and to induce immune response in vaccinated individual; vaccines that contain inactivated viruses or their components which cannot replicate or cause disease, but can induce immune response. Besides them, there are subunit protein vaccines, live recombinant vaccines, synthetic peptide vaccines and DNA vaccines. By now, the only virus that has been eradicated with vaccination

program is smallpox virus, while polio virus is in process of eradication but still causes troubles. Simultaneously with vaccination, anti-vaccine movements occur. The problem which these movements cause is encouraging not to get vaccinated and because of that there are repeating cases of heavy illnesses which have been under control for years.